

## Posttraumatic stress disorder and epigenetics. Stress- associated gene methylations\*

Laura Ximena Castaño-Loaiza\*\*  
Carol Dayana Gallego-Ospina\*\*\*  
Jhonny Fernando García-Aguirre\*\*\*\*  
Mary Orrego-Cardozo\*\*\*\*\*

- \* Artículo derivado del proyecto de investigación “Identificación de marcadores moleculares sanguíneos de estrés y polimorfismos y niveles de metilación en el gen del transportador de serotonina en víctimas del conflicto armado colombiano” desarrollado por el grupo de investigación en Neuroaprendizaje de la Universidad Autónoma de Manizales, Colombia. Entidad financiadora: MinCiencias. Año de ejecución: 2019-2020. Agradecemos al Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación (MinCiencias) por el apoyo para el desarrollo de este trabajo durante la convocatoria “Fortalecimiento de programas y proyectos de investigación en ciencias médicas y de la salud con talento joven e impacto regional de 2018” (contrato 736 de 2018). El proyecto que origina este trabajo recibe apoyo de la Universidad Autónoma de Manizales (código: 647-098).
- \*\* Joven investigadora, MinCiencias 2019-2020. Ingeniera Electrónica e Ingeniera Biomédica de la Universidad Autónoma de Manizales. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1557-2637> Correspondencia: [laura.castanol@autonoma.edu.co](mailto:laura.castanol@autonoma.edu.co)
- \*\*\* Joven investigadora, MinCiencias 2019-2020. Ingeniera Biomédica, Universidad Autónoma de Manizales. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0984-1351> Correspondencia: [carol.gallegoo@autonoma.edu.co](mailto:carol.gallegoo@autonoma.edu.co)
- \*\*\*\* Médico Cirujano. Profesor Investigador, Universidad Autónoma de Manizales. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2941-1001> Correspondencia: [jfergarcia@autonoma.edu.co](mailto:jfergarcia@autonoma.edu.co)
- \*\*\*\*\* Doctora en Bioquímica y Biología molecular. Docente del Doctorado en Ciencias Cognitivas, Universidad Autónoma de Manizales. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9416-2355> Correspondencia: [maryorrego@autonoma.edu.co](mailto:maryorrego@autonoma.edu.co)

# Trastorno por estrés postraumático y epigenética. Metilaciones en genes asociados al estrés\*

**Cómo citar este artículo:** Castaño-Loaiza, L.X., Gallego-Ospina, C. D., García-Aguirre, J.F. & Orrego-Cardozo, M. (2021). Trastorno por estrés postraumático y epigenética. Metilaciones en genes asociados al estrés. *Tesis Psicológica*, 16(2) 84-105. <https://doi.org/10.37511/tesis.v16n2a5>

Recibido: septiembre 28 de 2020

Revisado: octubre 30 de 2020

Aprobado: junio 17 de 2021

## ABSTRACT

**Background:** Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder related to stress and anxiety produced by a traumatic event. It is multifactorial in origin, and genetic, epigenetic, and environmental factors stand out. **Objective:** To present a literature review showing the relationship between methylations in genes of the glucocorticoid pathway and the development of PTSD. **Methodology:** The literature search was performed in the Web of Science (WoS), Scopus, and PubMed databases with the search equation: “PTSD” and “glucocorticoid” and “epigenetic,” between 2000 and 2020. **Results:** We analyzed 12 research articles that reviewed the relationship between the genes: NR3C1, FKBP5, GILZ, associated methylations, and the development of PTSD. Methylation levels of these genes were found to be related to the development of PTSD in people who suffered childhood abuse, in victims who suffered war trauma (genocide, combat, holocaust), and in their children, associated with structural changes in brain areas and response to treatment. **Conclusions:** Methylations in genes involved in the glucocorticoid pathway are connected to the risk of developing PTSD. Heterogeneity of results is evidenced in the relationship between methylation levels and the risk of suffering the disorder, in the type of population, and the types of traumas. The methylation levels in the genes reviewed could be used as biomarkers related to factors such as heredity, treatment, and susceptibility to PTSD in the face of different traumas and be evaluated in future research in different populations.

**Keywords:** Post-traumatic stress disorder, glucocorticoids, gene, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, methylations, epigenetics (source: MeSH-Medical Subject Headings).

## RESUMEN

**Antecedentes:** El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es un desorden psiquiátrico relacionado con estrés y ansiedad producido por un evento traumático. Es de origen multifactorial y destacan factores genéticos, epigenéticos y ambientales. **Objetivo:** Presentar una revisión de literatura que muestre la relación entre las metilaciones en genes de la vía de los glucocorticoides y el desarrollo del TEPT. **Metodología:** La búsqueda de literatura se realizó en las bases de datos Web of Science (WoS), Scopus y PubMed con la ecuación de búsqueda: “PTSD” and “glucocorticoid” and “epigenetic”, entre 2000 y 2020. **Resultados:** Se analizaron 12 artículos de investigación que reportaron la relación entre los genes: NR3C1, FKBP5, GILZ, las metilaciones asociadas y el desarrollo de TEPT. Se encontró que los niveles de metilación de estos genes están relacionados con el desarrollo de TEPT en personas que sufrieron abuso infantil, en víctimas que padecieron traumas de guerra (genocidio, combate, holocausto) y en sus hijos; asociados a cambios estructurales en áreas cerebrales y la respuesta al tratamiento. **Conclusiones:** Las metilaciones en los genes involucrados en la vía de los glucocorticoides están implicados en el riesgo de desarrollar TEPT. Se evidencia heterogeneidad de resultados en la relación de los niveles de metilación y el riesgo de padecer el trastorno; en el tipo de población y en los tipos de trauma. Los niveles de metilación en los genes revisados podrían ser usados como biomarcadores relacionados con factores como: herencia, tratamiento y susceptibilidad de padecer TEPT ante diferentes traumas y ser evaluados en futuras investigaciones en distintas poblaciones.

**Palabras clave:** Trastorno por estrés postraumático, glucocorticoides, genes, eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, metilaciones, epigenética (fuente: MeSH-Medical Subject Headings).

## Introducción

El trastorno por estrés posttraumático (TEPT) es un tipo de trastorno psiquiátrico relacionado con el estrés y la ansiedad, generado por la presencia de eventos traumáticos (Banerjee *et al.*, 2017). Se caracteriza por originar cambios psicológicos y conductuales que interfieren negativamente a nivel personal, familiar y social (Guillén-Burgos & Gutiérrez-Ruiz, 2018). Aunque la mayoría de personas estarán expuestas alguna vez a un evento traumático, el TEPT se desarrolla del 5 al 10% de la población general (Yehuda *et al.*, 2015).

Este trastorno tiene manifestaciones clínicas a nivel cognitivo, emocional y físico: pesadillas, angustia excesiva, conductas de evitación, pensamientos intrusivos y recuerdos que hacen volver a revivir la situación traumática y experimentar con gran intensidad reacciones de ansiedad y sensaciones de miedo desmedido (Parsons & Ressler, 2013). Además, se presenta activación fisiológica elevada causando taquicardias, aumento de la frecuencia respiratoria, temblor generalizado, cambios de temperatura, sudoración, mareos, desmayo y dolores de cabeza (Yehuda *et al.*, 2015). También, se asocian trastornos del sueño caracterizados por insomnio de conciliación; falta de concentración, hipervigilancia y reactividad, sentimientos de culpa o remordimiento, pérdida de interés en actividades que antes generaban placer (Carvajal, 2002).

El TEPT se desencadena en algunos individuos que experimentan acontecimientos -de forma directa o indirecta- que amenazan la vida, presencia de guerra, violencia sexual o desastres naturales (American Psychiatric Association [APA], 2013). Aunque presenciar un evento traumático es un factor desencadenante para desarrollar TEPT, también existen factores genéticos de riesgo, entre otros predisponentes como la edad, condiciones familiares o heredabilidad

(Milad *et al.*, 2008). Además, los cambios epigenéticos pueden jugar un factor importante en el entendimiento de las causas del TEPT; existen investigaciones que han analizado cómo la regulación epigenética, la interacción entre genes y el medio ambiente están vinculados con el origen y desarrollo del TEPT (Yehuda *et al.*, 2015; Mehta & Binder, 2012; Howie *et al.*, 2019).

El propósito del presente artículo es presentar los resultados de la revisión en literatura científica que muestran la relación entre las metilaciones en genes de la vía de los glucocorticoides y el desarrollo del TEPT, teniendo en cuenta que dentro de los factores de riesgo se relacionan múltiples genes, algunos implicados en el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA). Se presentan tres genes asociados al metabolismo de los glucocorticoides (GC) y el efecto de sus metilaciones en el desarrollo de este trastorno. En futuras investigaciones, los niveles de metilación podrían evaluarse como posibles marcadores clínicos que contribuyan a mejorar la caracterización de las personas que padecen el trastorno.

Considerando el objetivo de la revisión, se exponen aspectos teóricos que brindan sustento a la comprensión de la relación entre la vía de los GC y el TEPT. Primero, se describe el eje HPA y su vinculación con la vía de los GC. Segundo, se describen características de ubicación y función de los genes *NR3C1*, *FKBP5* y *GILZ* y su conexión con el desarrollo del TEPT. Tercero, se hace introducción general a la epigenética y finalmente, se exponen metodología, resultados y discusión de investigaciones referidas a metilaciones de genes *NR3C1*, *FKBP5* y *GILZ* y su asociación con el desarrollo del TEPT.

## Eje HPA, glucocorticoides y trauma

Diversas estructuras cerebrales participan en la respuesta fisiológica al experimentar un trauma. La

amígdala cerebral reconoce, inicialmente, el estímulo intensamente aversivo y, posteriormente, estimula al hipotálamo y partes del tronco encefálico que modulan las respuestas de ansiedad y miedo (Davis, 1998) activando el sistema nervioso simpático (SNS), este media la respuesta inmediata generada por la experiencia traumática. El núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) inicia la cascada del eje HPA, secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y estimula la liberación de adrenocorticotropina (ACTH) en la hipófisis anterior (Mehta & Binder, 2012), ésta induce la producción de glucocorticoides, entre ellos, el cortisol en la corteza de las glándulas suprarrenales (Castro-Vale *et al.*, 2016).

El cortisol liberado ejerce acción sobre varios órganos y tejidos que adaptan su funcionamiento como respuesta al estímulo estresante, proceso generado para que el organismo pueda restablecer la homeostasis e inducir cambios adaptativos duraderos (De Kloet *et al.*, 2009). Al generarse aumento de cortisol, este tiende autorregularse (Schumacher *et al.*, 2019), produce un sistema de retroalimentación negativa que implica la activación de receptores de glucocorticoides en hipotálamo e hipófisis, inhibe entonces, la liberación de CRH y ACTH respectivamente y, limita la liberación del cortisol por la glándula suprarrenal (Rasmusson & Pineles, 2018).

Ante la disminución del cortisol liberado, los niveles basales de glucocorticoides ocupan inicialmente los receptores de los mineralocorticoides (MR) para prevenir alteraciones de la homeostasis. Sin embargo, ante situaciones de respuesta al estrés, el aumento de los GC induce unión al receptor de glucocorticoide (GR) que presenta baja afinidad en situaciones normales (Sapolsky *et al.*, 2000; De Kloet *et al.*, 2005). De esta manera, es activada la cascada de señales de GC induciendo una rápida modulación de la actividad neuronal y regulación transcripcional de algunos genes implicados en este proceso (Joëls *et al.*, 2012; De Kloet *et al.*, 2009).

La plasticidad del sistema de los glucocorticoides es necesaria para una adaptación efectiva al estrés y los componentes de este sistema tienden a ajustarse para mantener su señalización dentro de los límites de adaptación (Rasmusson & Pineles, 2018). Cuando el estrés es crónico, la activación de este sistema puede prolongarse o fallar y conducir a una carga alostática, en la que los mediadores del estrés no son protectores, generando una desregulación en estas respuestas adaptativas al estrés, relacionadas con la fisiopatología del TEPT (McEwen, 1998; Heim & Nemeroff, 2011).

## Genes implicados en la vía de señalización de glucocorticoides y su relación con el TEPT

Las alteraciones en la sensibilidad a glucocorticoides observadas en TEPT podrían reflejar vulnerabilidad preexistente que aumenta la probabilidad de desarrollar este trastorno después de una afectación traumática (Yehuda & Bierer, 2009), la cual puede alterar la expresión de genes asociados a los sistemas reguladores (Aldhalimi, 2015). Entre esos genes asociados al eje HPA se encuentran *NR3C1*, *FKBP5* y *GILZ*.

*NR3C1* es el gen codificador del receptor de glucocorticoide, pertenece a la subfamilia de receptores nucleares 3, grupo C, miembro 1, localizado en el brazo corto del cromosoma 5 (5q31.3), consta de 9 exones (Rojas *et al.*, 2011) y su expresión está regulada por la secreción de cortisol inducido por el eje HPA (Leventhal *et al.*, 2019). Sin embargo, los pacientes con TEPT presentan respuesta exagerada del eje HPA a la retroalimentación de cortisol (Dunlop & Wong, 2019; González-Ramírez *et al.*, 2020). Es común encontrar mayor nivel de hormona liberadora de corticotropina en el líquido cefalorraquídeo y niveles bajos de cortisol matutino en sangre, saliva y orina en estos pacientes (Schumacher *et*

*al.*, 2019). El aumento de la retroalimentación negativa presente en esta alteración parece ser provocada por una expresión sostenida del gen *NR3C1*, principalmente en los tejidos cerebrales (Yehuda, 2009), aunque también se ha reportado mayor expresión y mayor sensibilidad en linfocitos (Yehuda *et al.*, 1991; De Kloet *et al.*, 2006; Labonté *et al.*, 2014).

En relación con las alteraciones en el eje HPA, se encontró en un estudio que el gen *NR3C1* estaba cuatro veces sobre-expresado en sangre periférica de población mexicana con TEPT en comparación con controles sanos (González-Ramírez *et al.*, 2020) y el cambio en la expresión del gen fue más evidente en los pacientes con TEPT agudo que en los pacientes con TEPT crónico. Encontrar una expresión más alta del gen *NR3C1* antes de padecer un evento traumático podría ser un potente biomarcador de susceptibilidad genética para desarrollar TEPT (González-Ramírez *et al.*, 2020).

El gen *FKBP5* implicado en la reactividad del eje HPA y un destacado modulador de las respuestas al estrés (Mahon *et al.*, 2013) codifica la proteína de unión 51 FK506, importante reguladora del receptor de glucocorticoide. Se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.31), abarca alrededor de 155 kb y consta de 13 exones (Zannas *et al.*, 2016). Tiene como función regular la afinidad de unión al cortisol y la translocación nuclear de los receptores de GC (Flory & Yehuda, 2017). Este proceso sucede mediante un bucle de retroalimentación negativa intracelular (Binder *et al.*, 2008) ultracorto dentro de las células del sistema nervioso central y periférico, en el que la activación del GR por los glucocorticoides activa la transcripción del gen *FKBP5* y, sucesivamente la proteína de unión 51 FK 506 sintetizada (Rasmusson & Pineles, 2018) se une al receptor e induce la disminución de sensibilidad al cortisol, además de reducir la modulación de retroalimentación

negativa mediada por el GR (Tyrka *et al.*, 2015; Schmidt *et al.*, 2015), lo que podría aumentar potencialmente el riesgo de desarrollar síntomas de TEPT (Binder, 2009).

La variación genética en el gen *FKBP5* confiere una función alterada en el receptor de glucocorticoides y en la respuesta neuroendocrina al estrés (Zannas & Binder, 2014) y esta variación genética parece tener influencia sobre el desarrollo del TEPT (Watkins *et al.*, 2016; Guillén-Burgos & Gutiérrez-Ruiz, 2018). Por ejemplo, se encontró que los 4 polimorfismos del gen *FKBP5* (rs9296158, rs3800373, rs1360780 y rs9470080) eran predictores de los síntomas de TEPT en personas que sufrieron de abuso cuando eran niños (Binder *et al.*, 2008). Por lo tanto, la variación genética en el gen *FKBP5* puede alterar la sensibilización de la vía de respuesta al estrés durante el desarrollo, induciendo en individuos con abuso infantil un riesgo significativo de TEPT frente a otras experiencias traumáticas. Estos genotipos sirven como predictores de riesgo y resiliencia frente al TEPT en sobrevivientes de abuso físico y sexual infantil (Binder *et al.*, 2008). Este estudio respalda la hipótesis de que el sistema de respuesta a GC modera los efectos del estrés en la vida temprana sobre los síntomas de TEPT en adultos y que se presenta una mayor sensibilidad del GR, la cual puede ser importante en la fisiopatología de este trastorno (Zannas & Binder, 2014).

El abuso infantil y los síntomas de TEPT se relacionaron con los 4 polimorfismos, antes mencionados en veteranos militares euro-americanos, encontrándose asociación con la gravedad de los síntomas de TEPT de por vida. Su presencia predijo alteraciones en síntomas relacionados con hiperactivación, excitación y reactividad, lo que indica que los polimorfismos del gen *FKBP5* y el abuso infantil pueden contribuir a la vulnerabilidad de los síntomas de TEPT (Watkins *et al.*, 2016).

Los resultados de los estudios anteriores confirman que el abuso infantil y la presencia de uno de estos cuatro polimorfismos en una población expuesta a un evento traumático proporciona riesgo de sufrir síntomas de TEPT grave en la edad adulta (Watkins *et al.*, 2016).

El gen *GILZ* o *TSC22D3* se encuentra situado en el cromosoma X (Ayroldi & Riccardi, 2009), codifica la proteína cremallera de leucina inducida por glucocorticoide, *GILZ* (Ronchetti *et al.*, 2015; Soundararajan *et al.*, 2007) y se asocia con riesgo incrementado de síntomas de TEPT (Lebow *et al.*, 2019).

Alta expresión del gen *GILZ* asociada con la susceptibilidad de padecer TEPT grave en población militar en comparación con los grupos controles (Van Zuiden *et al.*, 2012). Se midieron los niveles de ARNm de los genes *GILZ*, *FKBP5* y *SGK1* en una muestra de soldados antes del despliegue militar y se determinó si los niveles de expresión de estos genes eran predictores de altos niveles en síntomas de TEPT 6 meses después del despliegue. Los resultados mostraron alto número de receptores de GC, altos niveles de ARNm de *GILZ* y baja expresión del gen *FKBP5* en células mononucleares de sangre periférica, datos que sugieren una elevada señalización en la vía periférica de los receptores de GC en los individuos vulnerables al desarrollo del TEPT (Van Zuiden *et al.*, 2012).

## Factores epigenéticos relacionados con genes asociados a la vía de glucocorticoides

La epigenética se refiere a un cambio funcional heredable o transgeneracional en el genoma que puede ser alterado por acontecimientos ambientales y no implica una alteración de la secuencia de ADN (Klengel & Binder, 2015; Yehuda, 2009). Metilación e hidroximetilación

del ADN, modificaciones post-traduccionales de histonas, remodelación de cromatina y ARN no codificantes son los mecanismos epigenéticos más investigados en los últimos años (Guillén-Burgos & Gutiérrez-Ruiz, 2018); gracias a su estudio se han determinado factores de riesgo ambientales que alteran directamente la expresión de los genes, crean diferencias individuales en torno a la función específica del gen y por tanto, pueden influir en la vulnerabilidad de padecer una enfermedad o desarrollar un trastorno (Yehuda, 2009).

El mecanismo epigenético más estudiado en la vía relacionada con GC es la metilación del ADN, reacción que une grupos metilo a moléculas de citosina en los sitios citosina-guanina (CpG) (Klengel *et al.*, 2014). La metilación puede silenciar completamente un gen o puede disminuir o aumentar la expresión del mismo (Rusiecki *et al.*, 2013). Según Flory y Yehuda (2017), una mayor metilación del ADN en regiones específicas del gen, puede asociarse con una menor actividad transcripcional y generar una menor expresión de los genes. Además, se cree que los mecanismos epigenéticos, en especial la metilación/desmetilación del ADN, pueden intervenir en el cambio comportamental a largo plazo, a través de la regulación activa de la transcripción génica del sistema nervioso central (Rusiecki *et al.*, 2013).

Teniendo en cuenta que uno de los mecanismos epigenéticos se genera por factores ambientales, y el estrés es uno de ellos, se ha reportado que esta interacción podría tener consecuencias a largo plazo, tanto en la plasticidad cerebral como en el comportamiento (Roth, 2014). Se sabe que la exposición prolongada a eventos estresantes desencadena trastorno y, en los últimos años se han relacionado estos mecanismos con el riesgo de desarrollar TEPT (Zannas *et al.*, 2015); específicamente, la metilación del ADN es una alteración epigenética con potencial

influencia en la fisiopatología del trastorno, al estar relacionado con la regulación génica (Rusiecki *et al.*, 2013).

## Metodología

### Tipo y diseño

Se realizó una investigación descriptiva documental dirigida a la revisión de la literatura científica que presente relación que tienen los genes involucrados en la vía de los glucocorticoides, las metilaciones y el desarrollo del TEPT. La información se seleccionó de las bases de datos: Web of Science (WoS), Scopus y PubMed; la ecuación de búsqueda fue: “PTSD” AND “glucocorticoid” AND “epigenetic”, en el periodo comprendido entre el 2000 hasta 2020. Adicionalmente, se realizó búsqueda alterna de los tres genes escogidos y su asociación con TEPT: “NR3C1” AND “PTSD”; “FKBP5” AND “PTSD” y “GILZ” AND “PTSD”.

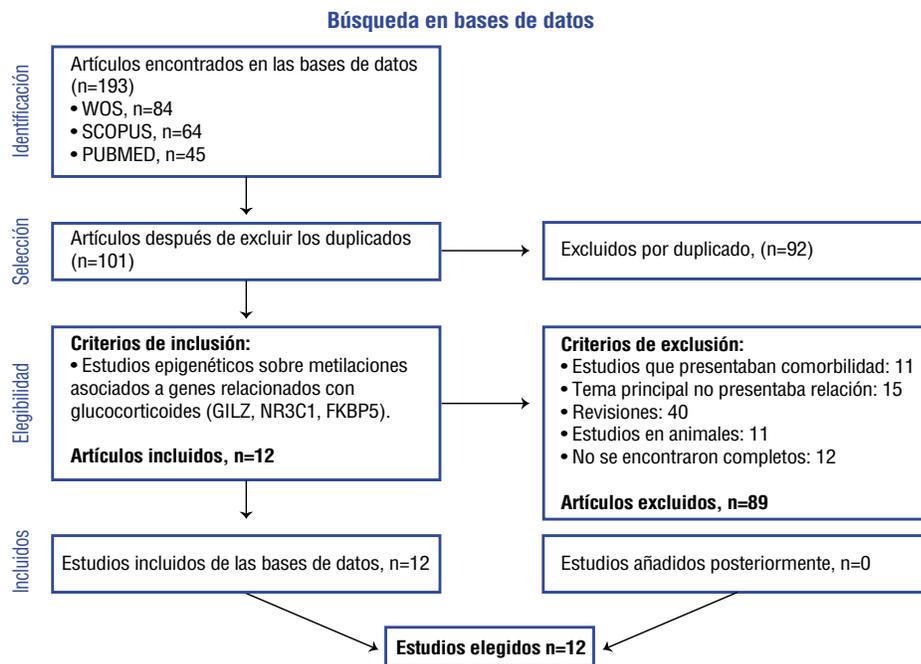
**Criterios de Inclusión:** Artículos de investigación relacionados con los tres genes mencionados (*NR3C1*, *FKBP5* y *GILZ*) que tuvieran como objetivo de estudio investigar su relación con los glucocorticoides, con TEPT y con metilaciones.

**Criterios de Exclusión:** Se excluyeron artículos de investigación que referían comorbilidades con el TEPT como esquizofrenia o fatiga crónica, además de los estudios en animales.

### Procedimiento

Para el análisis de los datos, se seleccionaron los artículos de las tres bases de datos y se excluyeron los duplicados. Se revisaron los resúmenes para aplicar criterios de inclusión y exclusión. Se realizó lectura del texto completo de los artículos seleccionados y se realizó la descripción de resultados y discusión de los mismos. En la figura 1 se representa el esquema del proceso metodológico.

Figura 1. Diagrama de flujo sobre la búsqueda de literatura en las bases de datos



Fuente: autores

## Resultados

Se presentan resultados de doce investigaciones que estudiaron la relación entre los genes: *NR3C1*, *FKBP5*, *GILZ*, las metilaciones asociadas y la vinculación con el TEPT. Se analizaron los estudios por cada gen, teniendo en cuenta tipo de trauma, método diagnóstico, expresión del gen y relación con riesgo, intensidad de síntomas, respuesta al tratamiento o cambios estructurales en el sistema nervioso. Para el gen *NR3C1* se analizaron ocho artículos de investigación, para el gen *FKBP5* tres artículos y para el gen *GILZ* un artículo.

Teniendo en cuenta que la señalización de los glucocorticoides regula procesos de memoria emocional, particularmente en los hombres, las modificaciones epigenéticas del gen *NR3C1* podrían afectar la fuerza de los recuerdos traumáticos. Las diferencias epigenéticas en el promotor del gen *NR3C1*, su relación con la memoria traumática y el riesgo de sufrir TEPT se estudiaron en 152 sobrevivientes del genocidio de Ruanda. El TEPT se identificó con la escala de diagnóstico postraumático (PDS) y una lista de verificación de 36 tipos de eventos traumáticos relacionados y no relacionados con guerra. En hombres, pero no en mujeres sobrevivientes, el aumento de metilación de la región promotora del gen *NR3C1*, en el sitio de unión a NGFI-A (proteína A inducida por el factor de crecimiento nervioso), se asoció con una memoria menos intrusiva del evento traumático y una reducción del riesgo de sufrir TEPT (Vukojevic *et al.*, 2014).

La metilación de citosina de la región promotora del gen *NR3C1-1F* se determinó en 122 veteranos de combate iraquíes, 61 con TEPT y 61 sin TEPT. Como hipótesis se planteó que la metilación del promotor de *NR3C1-1F* estaría inversamente asociada a su expresión y a la acción funcional de los receptores de glucocorticoides (GR), de manera que una menor

metilación se asociaría a una mayor sensibilidad de GR y por lo tanto, con bajos niveles de cortisol (Yehuda *et al.*, 2015). Se determinó la metilación del promotor *NR3C1-1F* y la expresión de genes en células mononucleares de sangre periférica; la presencia o ausencia de TEPT se midió con la escala para el TEPT administrada por el Clínico (CAPS) y las listas de la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV. Se observó menor metilación del promotor *NR3C1-1F*, mayor expresión de GR y disminución de cortisol en respuesta a dexametasona en los veteranos con TEPT en comparación con veteranos sin TEPT, además de síntomas relacionados con el trastorno como: afectaciones psicológicas, angustia, disociación peritraumática y peor calidad del sueño (Yehuda *et al.*, 2015).

La relación entre TEPT y heredabilidad ha sido estudiada y puede explicarse por la transmisión de factores epigenéticos. La gravedad del TEPT, la severidad de la depresión, los niveles de: cortisol, receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides y el estado de metilación de los genes *NR3C1* y *NR3C2* (gen del receptor de mineralocorticoide) se determinó en dos grupos de mujeres y sus hijos. El primer grupo conformado por 25 mujeres expuestas al genocidio de los Tutsis, embarazadas en el momento del trauma y, el segundo grupo de 25 mujeres de la misma etnia, embarazadas durante el mismo período, pero sin exposición al genocidio. La experiencia traumática fue definida de acuerdo con el criterio A del DSM-IV-TR. Se reportó que la transmisión de TEPT de madres expuestas a la descendencia se asoció con alteraciones biológicas del eje HPA, específicamente niveles más bajos de cortisol y receptores de glucocorticoides, y niveles más altos de receptores de mineralocorticoides en comparación con las no expuestas al genocidio y sus hijos. Además, las madres expuestas y sus hijos mostraron mayor metilación del exón *1F* de *NR3C1* y de sitios CpG ubicados dentro de la secuencia del gen

*NR3C2* de las madres no expuestas. Resultados que demuestran que el estrés ambiental aumenta el estado de metilación del gen *NR3C1* no solo en las primeras etapas de vida, sino durante el embarazo, afectando el funcionamiento del eje HPA que perdura después de la infancia (Perroud *et al.*, 2014).

Se han observado efectos diferenciales del TEPT materno y paterno en la descendencia adulta de sobrevivientes del Holocausto, en la sensibilidad del receptor de glucocorticoides y en la vulnerabilidad al trastorno psiquiátrico. Teniendo en cuenta la premisa en que el riesgo de desarrollar TEPT se hereda de padres a hijos. Se ha estudiado su asociación con los padres y la aparición de este en su descendencia. Se evaluó la influencia de este trastorno materno y paterno en la metilación del promotor de *NR3C1-1F* en células mononucleares de sangre periférica y su relación con la sensibilidad de GR en descendencia del Holocausto. Participaron 80 hijos de sobrevivientes del Holocausto y 15 participantes demográficamente similares sin exposición parental al holocausto o al TEPT. El diagnóstico se realizó con la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV y el trastorno se determinó con el Cuestionario de TEPT parental (Yehuda *et al.*, 2014). Se observó que TEPT materno moderó el efecto del paterno porque los descendientes de sobrevivientes de padres con TEPT presentaron una mayor metilación del promotor de *NR3C1-1F*, mayor excreción de cortisol y menor sensibilidad de GR, mientras que los descendientes de madres y padres con TEPT tuvieron una menor metilación (Yehuda *et al.*, 2014); estos resultados son consistentes con otros estudios en los cuales la mayor metilación del gen en los padres se relacionó con abuso sexual, menor cuidado de los padres y mayor maltrato (Perroud *et al.*, 2011, citado en Yehuda *et al.*, 2014).

Además de los estudios anteriores, en personas con TEPT se ha evaluado si las alteraciones del

eje HPA están asociadas con variaciones en los niveles de cortisol ocasionados por cambios en la expresión y en los niveles de metilación del gen *NR3C1*. Se determinó el perfil del eje HPA de 27 individuos que habían sufrido TEPT durante toda su vida y de 16 personas que no padecían el trastorno. Se compararon los niveles de cortisol salival basal, la expresión de 4 variantes del GR (1B, 1C, 1F y 1H) y su asociación con los estados de metilación del promotor 1F (*NR3C1-1F*) en linfocitos T; además se utilizaron los criterios de DSM-IV para comprobar el TEPT de por vida (Labonté *et al.*, 2014). Se encontró que las personas con este trastorno de por vida tenían menor liberación de cortisol en la mañana, mayor expresión de ARNm y menores niveles de metilación global en las variantes 1B y 1C, además, los niveles de metilación generales estaban inversamente correlacionados con la expresión de ARNm total de *NR3C1*. Los niveles más bajos de cortisol salival matutino encontrados en este estudio pueden indicar que el eje HPA en individuos con PTSD de por vida puede tener hipoactividad como consecuencia de la hipersensibilidad a los GR (Labonté *et al.*, 2014).

Además de estudios genéticos y epigenéticos, se ha estudiado la relación entre la epigenética y las áreas cerebrales (analizadas con neuroimagen) que pueden ofrecer información relevante sobre la interacción entre estas estructuras y vías bioquímicas, posiblemente implicadas con modificaciones que pueden causar TEPT. Por ejemplo, en un estudio se evaluaron los síntomas actuales de TEPT, se midió el volumen global del hipocampo y se determinó el nivel de metilación de la región promotora de *NR3C1-1F*. Participaron 67 veteranos del Centro de Estudio de Enfermedades y Lesiones Relacionadas con la Guerra (WRIISC) del Centro Médico de Asuntos de Veteranos de Palo Alto a quienes se aplicó lista de verificación de TEPT (PCL-C). Se encontró relación entre la hipometilación de

*NR3C1* y un menor volumen del hipocampo sólo en personas con puntuaciones más bajas en el PCL-C (Windy-McNerney *et al.*, 2018).

Madres con TEPT que sufrieron violencia interpersonal (VIP-TEPT), presentan alteraciones en el eje HPA que afectan la crianza de los hijos y llevan a escasa atención materna. La asociación entre adversidad temprana, crianza de los hijos y metilación de la región promotora de *NR3C1* se estudió en 45 mujeres con VIP-TEPT y en sus hijos entre 12 y 42 meses de edad. Se usó un protocolo de comportamiento que incluía juego libre y factores estresantes de laboratorio como la separación madre-hijo. Se planteó la hipótesis en que el grado de metilación de este gen estaría correlacionado negativamente con la gravedad de la VIP-TEPT materna y el estrés parental y, correlacionado positivamente con la actividad cortical prefrontal (CPF) en respuesta a video-estímulos de interacciones madre-hijo estresantes versus no estresantes. Se encontró que la gravedad del TEPT materno y el estrés parental se correlacionaron negativamente con la metilación de *NR3C1* y que el porcentaje medio de metilación del gen se correlacionó positivamente con la actividad en las cortezas prefrontales ventromedial, dorsomedial y dorsal lateral izquierda (CPFvm, CPFdm, CPFdl) así como en el precuneus y el tálamo. Por lo tanto, la menor actividad neuronal en la corteza prefrontal y un mayor estrés parental se asociaron con un porcentaje medio más bajo de metilación del gen *NR3C1*. Este estrés parental y el TEPT materno tienen un efecto negativo sobre la sensibilidad materna (Schechter *et al.*, 2015).

En el campo de la psicoterapia, se realizó un estudio piloto en veteranos de combate con TEPT para determinar si la metilación de citosina en las regiones promotoras de *NR3C1* y *FKBP5* podrían predecir o estar asociadas con el resultado de tratamiento psicoterapéutico. Participaron 16 veteranos con TEPT divididos en

dos submuestras: 8 completaron el tratamiento psicoterapéutico de exposición prolongada (EP) y los otros 8 no lo completaron; de estos participantes 9 eran veteranos de Vietnam y 7 habían regresado recientemente del servicio activo en Irak o Afganistán. Encontraron que los niveles de metilación del exón 1F del gen *NR3C1* antes del tratamiento predijo la respuesta a la psicoterapia de EP, pero no se alteró significativamente en ninguno de los grupos en la etapa de postratamiento o seguimiento, para *FKBP5* se encontró que la metilación de citosina previa al tratamiento no predijo la respuesta al mismo, pero disminuyó en asociación con la recuperación en veteranos que ya no cumplían con los criterios de diagnóstico para TEPT después de la psicoterapia (Yehuda *et al.*, 2013).

El programa terapéutico “Reducción del Estrés basado en la Atención Plena (MBSR)”, que se enfoca en la meditación, se ha utilizado para analizar su influencia sobre los niveles de metilación en el gen transportador de serotonina (*SLC6A4*) y en el intrón 7 del gen *FKBP5*. Participaron 22 veteranos diagnosticados con TEPT, divididos en dos grupos: 11 participantes en el grupo que respondieron al tratamiento y 11 en el grupo que no respondieron. En relación con la respuesta al tratamiento, se observó disminución de metilación en el intrón 7 de la proteína de unión a *FK506* (*FKBP5*) que contiene elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) después de 9 semanas de practicar MBSR. En conclusión, quienes respondieron tuvieron una disminución en la metilación mientras que quienes no respondieron presentaron un aumento en la metilación antes y después del tratamiento (Bishop *et al.*, 2018). Estos hallazgos mostraron la influencia de la meditación en los genes que regulan la función del eje HPA.

En un estudio se determinó si la exposición al Holocausto, los síntomas de TEPT y las experiencias de la descendencia se asociaban con

cambios en la metilación de la citosina en el gen *FKBP5*. Participaron dos grupos, el primero conformado por 32 sobrevivientes del Holocausto y sus hijos, el segundo, constituido por 8 personas judías no expuestas al Holocausto y sus hijos. El diagnóstico psiquiátrico se realizó con la entrevista clínica estructurada del DSM-IV y el TEPT se determinó con CAPS. Encontraron que la exposición al Holocausto tuvo un efecto en la metilación de *FKBP5*, la cual se observó en los sobrevivientes del Holocausto y sus descendientes, estos cambios se dieron en el mismo sitio (posición 3/sitio 6) en la región intrónica funcional de *FKBP5*, pero en la dirección opuesta; estos resultados demostraron la transmisión de los efectos del estrés previo a la concepción, lo que resultó en cambios epigenéticos en los padres expuestos y sus descendientes (Yehuda *et al.*, 2016).

Investigadores examinaron la variación genética del gen *FKBP5* (SNP rs1360780) y su asociación con el estado de TEPT crónico. Participaron 123 veteranos coreanos con TEPT y 126 sin TEPT, todos prestaron su servicio activo durante la guerra de Vietnam. Evaluaron los síntomas y determinaron el estado del TEPT con CAPS y con criterios actuales de DSM-IV. Se encontró reducción del nivel medio de metilación en el intrón 7 del gen *FKBP5* asociado con el estado actual de TEPT en presencia del alelo de riesgo rs1360780 en el grupo de veteranos varones expuestos a un trauma de combate, sugiriendo que el nivel de metilación del ADN en el alelo-específico de *FKBP5* está implicado en la fisiopatología del TEPT, resultado congruente con reportes que informan mayor expresión de este gen, sensibilidad de GR reducida y recuperación insuficiente de la activación de cortisol en respuesta al estrés (Kang *et al.*, 2019).

En relación con el gen *GILZ* se revisó un artículo de investigación que tuvo como objetivo determinar el papel de *GILZ* en la etiología del

TEPT. Participaron 435 civiles, 135 hombres y 200 mujeres estadounidenses del proyecto “Grady Trauma”, que estuvieron expuestos a altos niveles de trauma. Se analizaron los niveles de ARNm y los niveles de metilación del gen *GILZ*. La presencia de TEPT se determinó con la escala de síntomas de TEPT (PSS), con CAPS y, el inventario de eventos traumáticos (TEI) evaluó el historial de exposición a traumas a lo largo de la vida, siendo la medida principal, tanto del abuso infantil como del trauma no infantil. Los cambios en la expresión del gen *GILZ* reflejan el estado del TEPT, la gravedad del trauma y, además en los hombres, el número de exposiciones traumáticas. Los pacientes varones con TEPT presentaron niveles de ARNm disminuidos y niveles de metilación aumentados en el gen *GILZ*, lo que se correlacionó significativamente con el número de eventos traumáticos experimentados desde la infancia hasta la edad adulta. Esto sugiere un posible papel regulador de la metilación del gen *GILZ* en respuesta a la acumulación de exposiciones a eventos estresantes o traumáticos solo en hombres (Lebow *et al.*, 2019).

## Discusión

El TEPT es una alteración causada por exposición a un evento traumático, pero en su desarrollo inciden el tiempo transcurrido desde la exposición al trauma, el tipo de trauma padecido, la genética preexistente y los factores que inducen cambios epigenéticos. La genética representa una parte de la variación del riesgo a desarrollar TEPT (True *et al.*, 1993), es así como, los genes que participan en la regulación del eje HPA y la vía de señalización de receptores de glucocorticoides parecen explicar al menos una parte de esta varianza (White *et al.*, 2013). La interacción gen-ambiente que participa en la regulación epigenética, está vinculada también, con el origen y desarrollo del TEPT (Yehuda *et al.*, 2015; Mehta & Binder, 2012; Howie *et al.*,

2019). Por lo tanto, se presentan los principales puntos de encuentro y divergencias de los resultados encontrados en los artículos revisados, específicamente los relacionados con cambios epigenéticos asociados con la vía de los glucocorticoides en su relación con el desarrollo de TEPT.

Teniendo en cuenta estudios de heredabilidad, los primeros hallazgos de Yehuda *et al.* (2008) permitieron asociar la presencia de TEPT materno con TEPT en la descendencia adulta. Sus estudios posteriores encontraron que los descendientes de padres con TEPT presentaron una mayor metilación del promotor de *NR3C1-1F*, mientras que los descendientes de madres y padres con TEPT tuvieron una menor metilación de esta misma región; estos resultados sugieren diferentes mecanismos en la transmisión intergeneracional de vulnerabilidad psiquiátrica relacionados con el trauma (Yehuda *et al.*, 2014). Por otro lado, los estudios de Perroud *et al.* (2014) y Lomanowska *et al.* (2017), que examinaron la región promotora del *NR3C1* reportaron que la transmisión de TEPT a la descendencia está asociada con la transmisión de alteraciones biológicas y epigenéticas implicadas en el funcionamiento del eje HPA. Se recomienda que en futuros estudios se investiguen varias generaciones para diferenciar entre los efectos de la exposición y la transmisión de los fenotipos, además de seguir con las líneas de investigación sobre procesos de transmisión intergeneracional dado que estas alteraciones pueden contribuir al aumento del riesgo de psicopatología en los descendientes. Además, se sugiere que la investigación sobre la transmisión intergeneracional del trauma tenga una evaluación matizada de los posibles mecanismos de transmisión como la crianza y el apego, y de los indicadores de vulnerabilidad y diferencias fenotípicas que representan los efectos acumulativos de ser criado desde el nacimiento por padres traumatizados sintomáticos (Yehuda *et al.*, 2015).

Algunos resultados que reportan la relación entre TEPT y eventos traumáticos como combate y genocidio se encuentran relacionados con el gen *NR3C1*. Vukojevic *et al.* (2014) y Perroud *et al.* (2014) encontraron un aumento de la metilación de la región promotora del gen *NR3C1-1F* en las poblaciones de estudio con TEPT que fueron respectivamente sobrevivientes del genocidio de Ruanda y mujeres embarazadas expuestas al genocidio de los Tutsis. Por otro lado, Yehuda *et al.* (2015) encontraron en veteranos con TEPT un menor nivel de metilación del promotor de *NR3C1-1F* en comparación con veteranos de combate sin TEP. El contraste de estos resultados puede deberse al tipo de trauma y a la sensibilidad de los GR de la población, ya que las madres expuestas al genocidio, así como sus hijos, tenían niveles más bajos de cortisol y GR. De acuerdo con Yehuda *et al.* (2015) una menor metilación se asocia a una mayor sensibilidad de los GR.

En el campo de la psicoterapia, Yehuda *et al.* (2013) y Bishop *et al.* (2018) al analizar la influencia que los diferentes tipos de terapia psicológica ejercen en las metilaciones asociadas a los genes *NR3C1*, *FKBP5* y *SLC6A4*, encontraron que en veteranos de guerra un mayor nivel de metilación del promotor del gen *NR3C1-1F* estaba asociado significativamente con menor gravedad de los síntomas del TEPT después del tratamiento psicológico. Por lo tanto, medir los niveles de metilación antes del tratamiento cumple una función importante en la predicción de la respuesta al tratamiento. Además, encontraron disminución en la metilación del gen *FKBP5* en veteranos que ya no cumplían con los criterios de diagnóstico para TEPT, después del tratamiento. De estos resultados, concluyeron que la metilación del promotor del *FKBP5* está asociada con cambios en la actividad del eje HPA relacionados con variaciones en la expresión de los síntomas del TEPT (Yehuda *et al.*, 2013). En relación con la actividad del eje

HPA, Labonté *et al.* (2014) concluyen que los eventos traumáticos en el TEPT inducen alteraciones en la metilación del ADN que modifican la expresión génica y la actividad del eje HPA, como cambios en los niveles de cortisol, susceptibilidad de los receptores de glucocorticoides y de mineralocorticoides y alteraciones en manifestaciones como angustia, disociación peritraumática y peor calidad del sueño.

Por otro lado, Bishop *et al.*, (2018) concluyeron que luego de 9 semanas de practicar MBSR en veteranos con TEPT, la metilación de *FKBP5* disminuye, hallazgo común en este gen para los estudios citados. Estos resultados permiten resaltar la utilidad de medir las metilaciones de estos genes como predictores de la respuesta a los tratamientos psicoterapéuticos y tratamientos farmacológicos y más aún, destacar la importancia de los niveles de metilación como un posible biomarcador asociado a la respuesta a los tratamientos en pacientes con TEPT. Además, es necesario tener en cuenta que la psicoterapia puede ser un factor externo que produzca cambios importantes en la sintomatología del trastorno y pueda influir en la regulación y los estados epigenéticos de los genes (Argentieri *et al.*, 2017).

En relación con cambios estructurales en el sistema nervioso, Schechter *et al.* (2015) describieron que el nivel de metilación de la región promotora de *NR3C1* se correlacionó positivamente con la actividad neuronal en la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC), la corteza dorsomedial prefrontal (dmPFC) y la corteza dorsolateral prefrontal (dlPFC) izquierda y el tálamo. Encontraron un menor nivel de metilación del gen *NR3C1*, una menor activación de dmPFC y vmPFC y una mayor gravedad de TEPT materno y estrés de la crianza. Los resultados sugieren un vínculo entre la fisiología del eje HPA y el procesamiento cerebral de estímulos desencadenantes del estrés parental. Ya que las marcas epigenéticas de *NR3C1*, en este

estudio, se caracterizan por una baja metilación del gen, lo que podría ser un factor para aumentar el riesgo de psicopatología del desarrollo en los hijos (Schechter *et al.*, 2015).

Además del estudio anterior, investigaciones de Windy-McNerney *et al.* (2018), asociaron una menor metilación de *NR3C1-1F* con un menor volumen del hipocampo, en las puntuaciones más bajas en el PCL-C de los veteranos pertenecientes al Centro de Estudio de Enfermedades y Lesiones Relacionadas con la Guerra (WRIISC). Estos hallazgos sugieren que el estrés crónico inducido puede manifestarse como cambios de metilación y eventual pérdida de volumen del hipocampo (Lee *et al.*, 2009), o que un estado innato de baja metilación combinado con un volumen más bajo del hipocampo puede predisponer a las personas a sufrir TEPT (Van-Rooij *et al.*, 2015). A su vez, baja metilación de *NR3C1* se asocia con un aumento en la expresión génica, por lo que bajos niveles de metilación puede provocar una sobreexpresión, reportada en pacientes con TEPT, esto indica un vínculo de la cantidad de metilación en un gen en el TEPT (Windy-McNerney *et al.*, 2018).

Los cambios epigenéticos de los genes revisados en la vía de los glucocorticoides podrían constituirse como posibles biomarcadores para pronóstico del TEPT y de la gravedad de los síntomas. Las recientes investigaciones sobre los mecanismos epigenéticos han dilucidado cómo los factores ambientales pueden producir secuelas a nivel genético, presentando genes candidatos involucrados tanto en el desarrollo de un trastorno como en la generación de nuevos tratamientos (Yehuda *et al.*, 2015).

Es así, como los resultados de las investigaciones analizadas muestran la relevancia de estos mecanismos epigenéticos, en los que los cambios de metilación del ADN inducido por un trauma, pueden ser específicos de los alelos relacionados

con el gen *FKBP5* (SNP rs1360780) y este tipo de interacciones pueden afectar la expresión en los genes involucrados en respuesta al estrés, contribuyendo a generar la susceptibilidad de padecer TEPT (Castro-Vale *et al.*, 2016; Argentieri *et al.*, 2017; Zannas *et al.*, 2015). Por otra parte, como fue reportado por Yehuda *et al.* (2013), este tipo de cambios en las metilaciones podrían ser un potente biomarcador en relación con los tratamientos psicoterapéuticos, ya que la metilación en *NR3C1* resultó predecir la respuesta del tratamiento a la psicoterapia de exposición prolongada.

De la revisión de los artículos se puede decir que algunos estudios se ven limitados por el tipo de población que puede afectar la significancia y el poder estadístico debido a que los grupos muestrales fueron muy específicos, por ejemplo: mujeres expuestas al genocidio de los Tutsis que estaban embarazadas, sobrevivientes del holocausto y sus hijos, veteranos de guerra con TEPT y sus hijos, veteranos de combate iraquíes. Por lo tanto, se recomienda que en futuros estudios se amplíe la muestra poblacional a estudiar y los factores relacionados como heredabilidad, cambios estructurales en el sistema nervioso, variación de los síntomas y respuesta a las terapias psicológica y farmacológica, así mismo, se sugiere realizar investigaciones detalladas y longitudinales en las que se evidencie un mayor análisis sobre los factores epigenéticos relacionados con los genes *NR3C1*, *FKBP5* y *GILZ*, además de genes involucrados en otras vías, en aras de proponer análisis que impliquen el estudio de genes que codifican enzimas que catalizan las modificaciones epigenéticas.

Ante la limitante de los tamaños de muestras y tipos de población estudiados, se propone el uso de tecnologías de diseño *in silico* o vía simulación computacional. Estas simulaciones, acorde a unas características específicas de un entorno, permitirían una evaluación funcional

de genes vinculados al TEPT de manera más práctica para complementar los resultados obtenidos a partir de las técnicas moleculares convencionales.

Para finalizar, hacemos énfasis que los estudios de TEPT relacionados con heredabilidad epigenética que se evidencian en esta revisión se realizaron en poblaciones diferentes a la latinoamericana. Resaltamos la necesidad de estudiar las características epigenéticas y sus implicaciones en sobrevivientes del conflicto armado colombiano y sus descendientes y de ser posible en varias generaciones para aportar a la comprensión de los mecanismos epigenéticos que subyacen a la transmisión intergeneracional y transgeneracional.

Además, teniendo en cuenta el valor que tiene la medición de los niveles de metilación como predictor de la respuesta al tratamiento terapéutico del TEPT, sería importante abordar esta relación en investigación y, específicamente en población con experiencias de traumas de guerra, desplazamiento, abuso físico y sexual como población víctima del conflicto armado o en condiciones de vulnerabilidad como pobreza, discapacidad y falta de oportunidades laborales.

## Conclusiones

En las investigaciones evaluadas en esta revisión sobre la relación que tienen los genes involucrados en la vía de los glucocorticoides, las metilaciones y el desarrollo del TEPT, se observa heterogeneidad con respecto a los tipos de trauma y población estudiada como se describió en la sección relacionada con los resultados. Diferencias que pueden llegar a ser significativas con respecto a la susceptibilidad de padecer o desarrollar TEPT y que permiten identificar futuras investigaciones y campos de estudio que afiancen más la relación entre los temas desarrollados

y el impacto que estos pueden generar en los diferentes tipos de población.

A pesar que se ha avanzado en la identificación de las contribuciones epigenéticas en el trastorno, además de la comprensión de las modificaciones que se generan gracias a estos mecanismos y a la función que tienen con respecto al TEPT, se requiere el uso de nuevas tecnologías y desarrollo de más investigaciones que permitan aclarar el papel de estas modificaciones genéticas en el TEPT. Los estudios futuros deben centrarse en la evaluación de los efectos de los traumas en

las diversas etapas del desarrollo, así como en las posibles diferencias en los efectos maternos y paternos. La detección temprana de esas marcas epigenéticas puede hacer avanzar el desarrollo de estrategias preventivas para hacer frente a las secuelas intergeneracionales de la exposición a los traumas. Además, en la atención de pacientes que padecen TEPT, deben realizarse futuros estudios con el objetivo de hacer intervenciones terapéuticas con GC, teniendo en cuenta la disposición genética del individuo y el tipo de trauma sufrido, para así lograr una mejor respuesta en el tratamiento terapéutico de este trastorno.

## Referencias

- Aldhalimi, A. (2015). *Epigenetic methylation in ptsd as moderated by trauma exposure in refugees*. 13(3), 1576-1580. <https://archive.udmercy.edu/handle/10429/800>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. In *American Psychiatric Association Association* (15th ed.). Arlington, VA.
- Argentieri, M. A., Nagarajan, S., Seddighzadeh, B., Baccarelli, A. A. & Shields, A. E. (2017). Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development. *EBioMedicine*, 18, 327-350. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.044>
- Ayrolidi, E. & Riccardi, C. (2009). Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ): a new important mediator of glucocorticoid action. *The FASEB Journal*, 23(11), 3649–3658. <https://doi.org/10.1096/fj.09-134684>
- Banerjee, S. B., Morrison, F. G. & Ressler, K. J. (2017). Genetic approaches for the study of PTSD: Advances and challenges. *Neuroscience Letters*, 649, 139-146. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.058>
- Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 186-195. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.021>
- Binder, E. B., Bradley, R. G., Liu, W., Epstein, M. P., Deveau, T. C., Mercer, K. B., Tang, Y., Gillespie, C. F., Heim, C. M., Nemeroff, C. B., Schwartz, A. C., Cubells, J. F. & Ressler, K. J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 299(11), 1291–1305. <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1291>
- Bishop, J. R., Lee, A. M., Mills, L. J., Thuras, P. D., Eum, S., Clancy, D., Erbes, C. R., Polusny, M. A., Lamberty, G. J. & Lim, K. O. (2018). Methylation of FKBP5 and SLC6A4 in Relation to Treatment Response to Mindfulness Based Stress Reduction for Post-traumatic Stress Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 418. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00418>
- Carvajal, C. (2002). Trastorno por estrés postraumático: Aspectos clínicos. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria*, 40, 20-34. <https://doi.org/10.4067/s0717-92272002000600003>
- Castro-Vale, I., Van Rossum, E. F. C., Machado, J. C., Mota-Cardoso, R. & Carvalho, D. (2016). Genetics of glucocorticoid regulation and posttraumatic stress disorder-What do we know? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 63, 143-157. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.005>

- Davis, M. (1998). Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biological Psychiatry*, 44, 1239-1247. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00288-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00288-1)
- De Kloet, C. S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C. J. & Westenberg, H. G. M. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: Pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 550-567. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.08.002>
- De Kloet, E. R., Fitzsimons, C. P., Datson, N. A., Meijer, O. C. & Vreugdenhil, E. (2009). Glucocorticoid signaling and stress-related limbic susceptibility pathway: About receptors, transcription machinery and microRNA. *Brain Research*, 1293, 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.039>
- De Kloet, E. Ron., Joëls, M. & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- Dunlop, B. W. & Wong, A. (2019). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 89, 361-379. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.010>
- Flory, J. D. & Yehuda, R. (2017). 302. In *Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology*, 2, 302-307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802175-0.00030-9>
- Gjerstad, J. K., Lightman, S. L. & Spiga, F. (2018). Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress*, 21, 403-416. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1470238>
- González-Ramírez, C., Villavicencio-Queijeiro, A., Jiménez-Morales, S., Bárcenas-López, D., Hidalgo-Miranda, A., Ruiz-Chow, A., Tellez-Cárdenas, L. & Guardado-Estrada, M. (2020). The NR3C1 gene expression is a potential surrogate biomarker for risk and diagnosis of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 284, 112797. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112797>
- Guillén-Burgos, H. F. & Gutiérrez-Ruiz, K. (2018). Genetic Advances in Post-traumatic stress disorder. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, 47(2), 108-118. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.12.001>
- Heim, C. & Nemeroff, C. B. (2011). Neurobiology of post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder*, 1(1), 1-379. <https://doi.org/10.1176/foc.1.3.313>
- Howie, H., Rijal, C. M. & Ressler, K. J. (2019). A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 417-428. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/kressler>

- Joëls, M., Angela Sarabdjitsingh, R. & Karst, H. (2012). Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: Rapid, slow, and chronic modes. *Pharmacological Reviews*, 64(4), 901-938. <https://doi.org/10.1124/pr.112.005892>
- Kang, J. I., Kim, T. Y., Choi, J. H., So, H. S. & Kim, S. J. (2019). Allele-specific DNA methylation level of FKBP5 is associated with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 103 (December 2018), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.226>
- Klengel, T. & Binder, E. B. (2015). Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. *Neuron*, 86, 1343-1357. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.036>
- Klengel, T., Pape, J., Binder, E. B. & Mehta, D. (2014). The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, 80, 115-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.013>
- Labonté, B., Azoulay, N., Yerko, V., Turecki, G. & Brunet, A. (2014). Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Translational Psychiatry*, 4(3), e368, 1-7. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.3>
- Lebow, M. A., Schroeder, M., Tsoory, M., Holzman-Karniel, D., Mehta, D., Ben-Dor, S., ... Chen, A. (2019). Glucocorticoid-induced leucine zipper “quantifies” stressors and increases male susceptibility to PTSD. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0509-3>
- Lee, T., Jarome, T., Li, S. J., Kim, J. J. & Helmstetter, F. J. (2009). Chronic stress selectively reduces hippocampal volume in rats: A longitudinal magnetic resonance imaging study. *NeuroReport*, 20(17), 1554-1558. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328332bb09>
- Leventhal, S. M., Lim, D., Green, T. L., Cantrell, A. E., Cho, K. & Greenhalgh, D. G. (2019). Uncovering a multitude of human glucocorticoid receptor variants: An expansive survey of a single gene. *BMC Genetics*, 20(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12863-019-0718-z>
- Lomanowska, A. M., Boivin, M., Hertzman, C. & Fleming, A. S. (2017). Parenting begets parenting: A neurobiological perspective on early adversity and the transmission of parenting styles across generations. *Neuroscience*, 342, 120–139. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.029>
- Mahon, P. B., Zandi, P. P., Potash, J. B., Nestadt, G. & Wand, G. S. (2013). Genetic association of FKBP5 and CRHR1 with cortisol response to acute psychosocial stress in healthy adults. *Psychopharmacology*, 227(2), 231-241. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2956-x>
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *Library*, 338(3), 171-179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>

- Mehta, D. & Binder, E. B. (2012, February 1). Gene × environment vulnerability factors for PTSD: The HPA-axis. *Neuropharmacology*, 62, 654-662. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.03.009>
- Milad, M. R., Orr, S. P., Lasko, N. B., Chang, Y., Rauch, S. L. & Pitman, R. K. (2008). Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: Results of a twin study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), 515-520. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.017>
- Parsons, R. G. & Ressler, K. J. (2013). Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nature Neuroscience*, 16, 146-153. <https://doi.org/10.1038/nn.3296>
- Perroud, N., Rutembesa, E., Paoloni-Giacobino, A., Mutabaruka, J., Mutesa, L., Stenz, L., Malafosse, A. & Karege, F. (2014). The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: Epigenetics and biology of the HPA axis. *World Journal of Biological Psychiatry*, 15(4), 334-345. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.866693>
- Rasmusson, A. M. & Pineles, S. L. (2018). *Current Psychiatry Reports*, 20(7), 1-20. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0908-9>
- Rojas, Á. M., Escobar, R. R., Caballero, A. M., López, J. M. & Sierra, O. R. (2011). Receptor glucocorticoide humano y sus mecanismos génicos The human glucocorticoid receptor and its genetic mechanisms. *Revista Colombiana de Neumología*, 9-15. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-652635>
- Ronchetti, S., Migliorati, G. & Riccardi, C. (2015). GILZ as a Mediator of the Anti-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *Frontiers in Endocrinology*, 6, 1-6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00170>
- Roth, T. L. (2014). How Traumatic Experiences Leave Their Signature on the Genome: An Overview of Epigenetic Pathways in PTSD. *Frontiers in Psychiatry*, 5(93), 1-2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00093>
- Rusiecki, J. A., Byrne, C., Galdzicki, Z., Srikantan, V., Chen, L., Poulin, M., ... Baccarelli, A. (2013). PTSD and DNA methylation in select immune function gene promoter regions: A repeated measures case-control study of U.S. military service members. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00056>
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M. & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55-89. <https://doi.org/10.1210/er.21.1.55>

- Schechter, D. S., Moser, D. A., Paoloni-Giacobino, A., Stenz, L., Gex-Fabry, M., Aue, T., ... Rusconi Serpa, S. (2015). Methylation of NR3C1 is related to maternal PTSD, parenting stress and maternal medial prefrontal cortical activity in response to child separation among mothers with histories of violence exposure. *Frontiers in Psychology*, 6, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00690>
- Schmidt, U., Buell, D. R., Ionescu, I. A., Gassen, N. C., Holsboer, F., Cox, M. B., ... Herrmann, L. (2015). A role for synapsin in FKBP51 modulation of stress responsiveness: Convergent evidence from animal and human studies. *Psychoneuroendocrinology*, 52(1), 43-58. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.11.005>
- Schumacher, S., Niemeyer, H., Engel, S., Cwik, J. C., Laufer, S., Klusmann, H. & Knaevelsrud, C. (2019). HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis focusing on potential moderators. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 100, 35-57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.02.005>
- Soundararajan, R., Wang, J., Melters, D. & Pearce, D. (2007). Differential activities of glucocorticoid-induced leucine zipper protein isoforms. *Journal of Biological Chemistry*, 282(50), 36303-36313. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707287200>
- True, W. R., Rice, J., Eisen, S. A., Heath, A. C., Goldberg, J., Lyons, M. J. & Nowak, J. (1993). A Twin Study of Genetic and Environmental Contributions to Liability for Posttraumatic Stress Symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 50(4), 257-264. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820160019002>
- Tyrka, A. R., Ridout, K. K., Parade, S. H., Paquette, A., Marsit, C. J. & Seifer, R. (2015). Childhood maltreatment and methylation of FK506 binding protein 5 gene (FKBP5). *Development and Psychopathology*, 27, 1637-1645. <https://doi.org/10.1017/S0954579415000991>
- Van Rooij, S. J. H., Kennis, M., Sjouwerman, R., Van Den Heuvel, M. P., Kahn, R. S. & Geuze, E. (2015). Smaller hippocampal volume as a vulnerability factor for the persistence of post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 45(13), 2737-2746. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000707>
- Van Zuiden, M., Geuze, E., Willemen, H. L. D. M., Vermetten, E., Maas, M., Amarouchi, K., ... Heijnen, C. J. (2012). Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: A prospective study. *Biological Psychiatry*, 71(4), 309-316. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.026>
- Vukojevic, V., Kolassa, I. T., Fastenrath, M., Gschwind, L., Spalek, K., Milnik, A., ... de Quervain, J. F. D. (2014). Epigenetic modification of the glucocorticoid receptor gene is linked to traumatic memory and post-traumatic stress disorder risk in genocide survivors. *Journal of Neuroscience*, 34(31), 10274-10284. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1526-14.2014>

- Watkins, L. E., Han, S., Harpaz-Rotem, I., Mota, N. P., Southwick, S. M., Krystal, J. H., ... Pietrzak, R. H. (2016). FKBP5 polymorphisms, childhood abuse, and PTSD symptoms: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Psychoneuroendocrinology*, *69*, 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.04.001>
- White, S., Acierno, R., Ruggiero, K. J., Koenen, K. C., Kilpatrick, D. G., Galea, S., ... Amstadter, A. B. (2013). Association of CRHR1 variants and posttraumatic stress symptoms in hurricane exposed adults. *Journal of Anxiety Disorders*, *27*(7), 678–683. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.08.003>
- Windy McNerney, M., Sheng, T., Nechvatal, J. M., Lee, A. G., Lyons, D. M., Soman, S., Liao C., O'Adamson, M. M. (2018). Integration of neural and epigenetic contributions to posttraumatic stress symptoms: The role of hippocampal volume and glucocorticoid receptor gene methylation. *PLoS ONE*, *13*(2), 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192222>
- Yehuda, R., Lowy, M. T., Southwick, S. M., Shaffer, D. & Giller, E. L. (1991). Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *148*(4), 499–504. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.4.499>
- Yehuda, R. (2009). Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1179*(1), 56–69. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04979.x>
- Yehuda, R., Bell, A., Bierer, L. M. & Schmeidler, J. (2008). Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors. *Journal of Psychiatric Research*, *42*(13), 1104-1111. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.002>
- Yehuda, R., & Bierer, L. M. (2009). The relevance of epigenetics to PTSD: Implications for the DSM-V. *Journal of Traumatic Stress*, *22*(5), 427–434. <https://doi.org/10.1002/jts.20448>
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Bierer, L. M., Bader, H. N., Klengel, T., Holsboer, F. & Binder, E. B. (2016). Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biological Psychiatry*, *80*(5), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.005>

Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Desarnaud, F., Makotkine, I., Lehrner, A. L., Koch, E., ... Bierer, L. M. (2013). Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Frontiers in Psychiatry*, 4(118) 1-14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00118>

Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Lehrner, A., Desarnaud, F., Bader, H. N., Makotkine, I., ... Meaney, M. J. (2014). Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *American Journal of Psychiatry*, 171(8), 872-880. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121571>

Yehuda, R., Flory, J. D., Bierer, L. M., Henn-Haase, C., Lehrner, A., Desarnaud, F., ... Meaney, M. J. (2015). Lower Methylation of Glucocorticoid Receptor Gene Promoter 1F in Peripheral Blood of Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 77(4), 356-364. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.02.006>

Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., ... Hyman, S. E. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 1-22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>

Zannas, A. S. & Binder, E. B. (2014). Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: Sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. *Genes, Brain and Behavior*, 13(1), 25-37. <https://doi.org/10.1111/gbb.12104>

Zannas, A. S., Provençal, N. & Binder, E. B. (2015). Epigenetics of Posttraumatic Stress Disorder: Current Evidence, Challenges, and Future Directions. *Biological Psychiatry*, 78, 327-335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.003>

Zannas, A. S., Wiechmann, T., Gassen, N. C. & Binder, E. B. (2016). Gene-Stress-Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacology*, 41, 261-274. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.235>